

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LÍDIA ÀDJANE GOMES

TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CRUZEIRO DO OESTE

2015

LÍDIA ÀDJANE GOMES

TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Monografia apresentada como requisito parcial à conclusão do Curso de Especialização em Genética para Professores do Ensino Médio, na modalidade de Ensino a Distância, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dra. Vanessa Kava

CRUZEIRO DO OESTE

2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, dono de todo entendimento, por ter me capacitado para mais um aprendizado em minha vida.

As minhas companheiras de especialização, Sabrina Ferré e Márcia Menon e Cecília Cividini por terem sido excelentes parceiras nesta longa jornada.

Aos mestres CIPEAD-UFPR Meire Batistela, Josefina Aparecida Soares Guedes, Paulo Henrique Picanto Zanatto e Vanessa Kava pela paciência, companheirismo e profissionalismo ao longo desta especialização.

Ao meu esposo Luiz Gustavo de Lima e minha filha Laura Gomes de Lima, pela compreensão ao longo desta caminhada.

A minha amiga Luciana Pereira Ortega, pela preocupação e colaboração para a finalização deste trabalho.

RESUMO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma patologia psiquiátrica crônica, caracterizada por alterações do estado de humor, podendo contribuir para o seu desenvolvimento vários fatores, tais como os: neuroquímicos, cognitivos, psicológicos, funcionais familiares, socioeconômicos genéticos. Este transtorno é conhecido como mania e depressão devido a uma desordem do cérebro, capaz de alterar o estado mental do indivíduo, fazendo com que o mesmo sofra em suas atividades cotidianas. A realização de um diagnóstico correto irá depender dos sinais e sintomas da pessoa, que por sua vez deve ser avaliado cautelosamente para não confundir com depressão. O histórico familiar também deve ser analisado, devido a contribuição dos fatores genéticos para a ocorrência da doença, e devido a possibilidade de se identificar estes fatores por meio de estudos familiares. Por ser uma doença sem cura, a mesma necessita ser acompanhada e tratada de forma correta, necessitando de um especialista em psiquiatria para iniciar o tratamento eficaz e preciso. A participação da família no processo de tratamento é imprescindível para a detecção das pessoas de risco, além é claro de ajudar no processo de tratamento do paciente, evitando as recaídas.

Palavras-chave: Transtorno Bipolar, fatores ambientais e genéticos, diagnóstico e tratamento.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	06
1.1	JUSTIFICATIVA.....	07
1.2	OBJETIVOS	08
1.2.1	Objetivo Geral	08
1.2.2	Objetivos Específicos	08
1.3	METODOLOGIA.....	08
2	TRANSTORNO BIPOLAR	08
2.1	CAUSAS AMBIENTAIS DO TRANSTORNO BIPOLAR	10
2.2	GENÉTICA DO TRANSTORNO BIPOLAR	11
3	TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR	14
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	15
4	REFERÊNCIAS.....	17

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) pode ser definido como uma doença grave, recorrente, que tem como característica principal as alterações de humor, envolvendo vários fatores, tais como os: neuroquímicos, cognitivos, psicológicos, funcionais, psicológicos, funcionais familiares, socioeconômicos e genéticos (SUPPES; DENNEY, 2009).

Este distúrbio ocorre com maior prevalência no final da adolescência ou início da fase adulta. No entanto, algumas pessoas têm seus primeiros episódios na infância e outras o desenvolvem no final da vida. Desta maneira é comum que pessoas sofram desta patologia por muito tempo, pois existe uma demora no diagnóstico (MAGALHÃES; PINHEIRO, 2009).

Os autores ainda afirmam, que este transtorno também é conhecido como mania e depressão, devido a uma desordem do cérebro capaz de causar mudanças no estado mental da pessoa, no estado de humor, energia e nas habilidades de funcionamento corretamente. Todos nós temos altos e baixos e conseguimos conviver com certas situações. Já os indivíduos portadores de TB não conseguem ter equilíbrio necessário para determinadas coisas, passando desta forma a ter dificuldades nos relacionamentos e no trabalho. Se não for tratado corretamente, pode levar a pessoa a cometer suicídio. É importante ressaltar que este distúrbio possui tratamento, e se levado a sério a pessoa consegue ter uma vida produtiva e feliz.

Em virtude da grande frequência na população, compreender a etiologia e fisiopatologia do TB em toda sua heterogeneidade torna-se válido definir condutas de tratamento e prevenção. Estratégias de investigação nos campos genéticos, epidemiológicos e psicossocial contribuem para uma melhor compreensão do sujeito com TB.

Conhecido como uma patologia que não tem cura, sua manifestação está diretamente ligada a fatores ambientais e genéticos. Por se tratar de uma doença complexa, são inúmeros os fatores ambientais e genéticos que ao interagirem podem resultar em um fenótipo mais ou menos propenso a desenvolver a doença. Filhos de pais portadores de transtorno bipolar correm mais riscos de desenvolver a doença, por ventura o pai e a mãe forem bipolares, as chances são ainda maiores (TRAMONTINA, et al., 2009).

Através de observações clínicas, do histórico e estudos familiares, bem como estudos com gêmeos é que fica sugestiva a questão da herdabilidade dos transtornos mentais. Quanto a gêmeos idênticos (monozigóticos) há uma variação de 60% a 80%, de concordância, sendo que o risco de desenvolver TB em parentes de primeiro grau de um portador desta patologia situa-se entre 2% e 15%. A variação entre as taxas de concordância em gêmeos monozigóticos, que compartilham quase o mesmo genoma, se deve a influência dos fatores ambientais no desenvolvimento da doença (CARDNO et al., 1999).

1.1 JUSTIFICATIVA

Este é um trabalho sobre o transtorno de bipolaridade, que busca apresentar as causas genéticas e ambientais deste distúrbio, bem como a importância da prevenção, diagnóstico e tratamento correto desta patologia.

A escolha deste tema se deve ao fato de que geralmente a população desconhece que, Bipolaridade pode estar ligada a fatores genéticos, portanto este trabalho muito irá contribuir para um conhecimento maior sobre a patologia em toda sociedade, devido sua gravidade.

Devido a etiologia complexa da doença, os fatores genéticos também contribuem para sua ocorrência, sendo que a vulnerabilidade para esta patologia é maior quando a mesma estiver segregando na família, e devido a este fato é que o diagnóstico deve ser preciso. A elaboração de estratégias terapêuticas e profiláticas das doenças mentais fazem com que as bases etiológicas e fisiopatológicas sejam diagnosticadas, contemplando através das evidências clínicas a questão familiar, tendo desta forma este componente como um dos principais fatores de risco para o aparecimento de novos diagnósticos. (GOODWIN; JAMINSON, 1990).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Relacionar as causas genéticas e ambientais do Transtorno Afetivo Bipolar através de uma revisão bibliográfica.

1.2.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos do trabalho são:

- Identificar os fatores ambientais e genéticos relatados na literatura responsáveis pela bipolaridade;
- Relacionar os sinais e sintomas da bipolaridade mais frequentes;
- Reunir informações sobre a doença através de uma revisão bibliográfica.

1.3 METODOLOGIA

A pesquisa do material bibliográfico foi realizada através das seguintes fontes de dados: SCIELO, LILACS e livros, em buscas dos artigos. Após a seleção dos artigos relevantes, utilizando as palavras chave: transtorno bipolar, distúrbio bipolar e bipolaridade, os mesmos foram lidos e posteriormente separados para utilização neste trabalho. A busca dos artigos se restringiu ao português e inglês, com ajuda de tradutor. Após ter realizado esta pré-seleção foi escolhido o tema a ser descrito, suas subdivisões e por fim o desenvolvimento do trabalho.

2 TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

Segundo Suppes e Denney (2009) as alterações do humor podem ser caracterizadas como sendo de intensidade, frequência e duração bem variáveis, motivo este que tanto interfere na precisão do diagnóstico desta doença mental.

O TB ou Bipolaridade é uma doença crônica, e como não existe cura, um acompanhamento se faz necessário para que possa ser tratada e controlada, através de medicamentos e mudanças no hábito de vida do portador (SUPPES; DENNEY, 2009). OTB é caracterizado pela inconstância do

humor na maneira de pensar e agir. Alterações de tristeza e alegria ocorrem de forma incomum, sendo caracterizada pela intensidade com que acontece, podendo durar dias, semanas, meses e até mesmo anosREF.

Alterações exageradas de euforia acompanhada de fuga de ideias, podendo passar a ter delírios, capazes de tirar o indivíduo da normalidade. Quatro fatores são avaliados ao realizar o diagnóstico de TB: fenomenologia, curso da doença, genética e ausência de respostas frente ao tratamento (GHAEMI, SAGGESE E GOODWIN, 2007).

Assim como todas as doenças necessitam de um diagnóstico para que possa ser tratada de forma eficaz, a bipolaridade não é diferente. Para tanto, o profissional necessita atentar para os sinais e sintomas característicos da doença. Quando o indivíduo encontra-se na fase maníaca temos como prevalência o aumento da energia e da produtividade não necessitando de descanso após as execuções, irritabilidade, fala rápida, falta de concentração, insônia, gastos compulsivos, aumento da libido, uso abusivo de drogas em especial a cocaína, álcool e medicamentos para indução do sono, agressividade e negação de algo que possa ter feito de errado (SUPPES; DENNEY, 2009). Os autores ainda ressaltam que os sinais e sintomas de depressão podendo incluir sentimentos de tristeza e pessimismo, sensação de vazio, ansiedade, sentimento de culpa, desesperança, perda de interesse por coisas que antes eram prazerosas, fadiga, falta de concentração, agitação e irritabilidade, alterações do sono, ganho de peso devido o aumento do apetite, pensamentos de morte e suicídio. Para que estes sinais e sintomas possam ser levados em consideração na patologia, é necessário que a pessoa desenvolva três ou mais sintomas por todos os dias, ou por uma semana ou mais. Se existir a irritabilidade é necessário considerar quatro sintomas.

Por ser uma doença com difícil diagnóstico, muitas vezes é confundida com depressão. Mesmo que exista sintomatologia em comum, como o negativismo e a melancolia, é importante se atentar para um diagnóstico preciso..

Este transtorno precisa ser tratado e acompanhado como qualquer outra doença mental, por conta das alterações de humor e instabilidade da doença.

É de extrema importância avaliar as causas genéticas do TB, bem como o histórico familiar da doença. Suppes e Dennely (2009) comprovam em seus

estudos a prevalência da doença em filhos de portadores deste transtorno, podendo desta forma comprovar que a etiologia do TB está ligada a fatores genéticos.

Angst, em 1966 na Suíça, e Perris, no mesmo ano na Suécia, apresentaram os primeiros resultados de estudo feitos com as famílias. Em ambos foi observado agregação familiar das alterações do humor, validando a subdivisão da psicose maníaco-depressiva, tendo maior predominância em bipolares e de unipolares entre parentes depressivos unipolares. A partir daí vários estudos surgiram, concordando com estes autores tanto na agregação familiar quanto na subdivisão (MEIRA-LIMA; VALLADA, 1998).

Ao comparar um grupo de familiares de uma população geral, sem a doença, com um grupo de parentes de primeiro grau de portadores do TB, é notável o risco para depressão unipolar, aumentado três vezes, e quanto ao risco de bipolaridade nestes mesmos indivíduos é de sete vezes. Por ser uma doença com quadro depressivo é importante se atentar aos primeiros episódios depressivos, presente nas pessoas com bipolaridade (KENDELL, 1988).

2.1 CAUSAS AMBIENTAIS DA BIPOLARIDADE

Em um estudo sobre fatores de risco para manifestação de TB, Tsuchiya et al (2003), investigaram as possíveis associações existentes entre os transtornos bipolares e fatores demográficos (sexo, etnia), fatores relacionados ao nascimento, antecedentes pessoais, fatores sociais, antecedentes familiares. Verificou-se como situação favorecedora para o desenvolvimento do TB favorável a condição socioeconômica desfavorável, desemprego, baixa renda, estar solteiro, sendo que as mulheres apresentaram risco aumentado nos três primeiros meses pós parto. Os demais fatores não obtiveram relevância para o TB. Outro fator presente nos dias atuais, é que existe uma carga maior de estresse, com diminuição das horas de sono e aumento no consumo de substâncias lícitas e ilícitas que interferem diretamente no humor.

Devido a etiologia complexa do TB a identificação dos fatores ambientais responsáveis por contribuir para a doença é tarefa difícil, variando muito

conforme o contexto analisado, dificultando assim a interpretação dos achados. O que pode ser encontrado com maior precisão são os históricos familiares positivos, o que remete aos fatores genéticos, tendo mais uma vez a interação gene-ambiente (MICHELON; VALLADA, 2005) .

De modo geral, os estudos se deparam com achados não-conclusivos. Há várias limitações, principalmente em virtude das inúmeras variáveis passíveis de interferência, que dificultam a interpretação dos achados. O fator mais significativamente associado ao desenvolvimento de TB, encontrado em vários estudos, é história familiar positiva, o que remete aos fatores genéticos sugerindo mais uma vez a interação gene-ambiente, necessária para a expressão de um fenótipo comportamental. Nessa mesma perspectiva, merecem investigação o papel do temperamento pré-mórbido na modulação das reações afetivas aos eventos estressores e a relação dos fatores ambientais com o subtipo da doença apresentado pelos afetados (MICHELON, 2005, p. 23).

2. 2 GENÉTICA DO TRANSTORNO BIPOLAR

Inúmeros mecanismos genéticos podem estar relacionados à etiopatogenia do TB, tais como alterações cromossômicas, heterogeneidade de alelos, heterogeneidade de genes (*loci*), epistasia, mutação dinâmica levando ao fenômeno de antecipação, *imprinting* e mutação de genes mitocondriais (MICHELON; VALLADA, 2005).

Através dos estudos de citogenética foram evidenciadas possíveis alterações cromossômicas associadas ao distúrbio bipolar. Várias regiões foram identificadas como provável suscetibilidade genética do TB. Anormalidades cromossômicas foram relatados em famílias onde estavam associados ao TB: 1q42.1, 8p21, 9p24, 11q14.3, 11q21-25, 11q23.1, 15q11-13, 15q22-24, 18q23, 18p11.3, 18q21.1, cromossomo 21 e Xq28 (MACINTYRE et al., 2003).

Segundo Michelon (2005) de modo geral as anormalidades cromossômicas encontradas em portadores de doenças mentais, podem ser consideradas significativas caso essa alteração seja rara, com relatos independentes de sua segregação com alterações comportamentais ou quando a alteração surge em região também apontada por estudos de *linkage* como associadas à patologia.

O conceito de ligação genética é outra estratégia para localizar um gene de grande efeito na suscetibilidade a um distúrbio. A justificativa é de que dois loci gênicos localizados muito próximos num mesmo cromossomo tendem a ser herdados juntos (ligados). Desta maneira, se já é conhecido a localização de um determinado marcador genético, o gene provavelmente terá localização próximas a este marcador. Para que estas investigações possa ocorrer, é necessário famílias grandes com múltiplos afetados, afim de avaliar a transmissão de um gene

Estudos afirmam ter encontrado um grande número de regiões cromossômicas com associação significativa com TB. Esta variedade de loci pode estar relacionada ao TB, refletindo a heterogeneidade fenotípica e a complexidade da interação gênica na determinação da suscetibilidade às doenças mentais. Entre as regiões até o momento identificadas, mostram-se promissoras as dos cromossomos 4, 12, 13, 18, 20 21 e 22, apresentando os maiores LOD scores (MATHEWS; RÉUS, 2003).

Estudos foram conduzidos na busca por marcadores para a doença nos genomas de indivíduos de famílias com vários afetados, afim de localizar com maior precisão *loci* que possam estar associados ao TB (MIDDLETON et al., 2004). Não foi revelada nenhuma região ligada ao TB, embora as associações mais relevantes tenham sido obtidas nas regiões 9p22.3-21.1, 10q11.21-22.1 e 14q24.1-32.12 (SEGURADO et al., 2003).

Outros estudos mostram que as associações mais importantes foram as obtidas nas regiões 6q22 e 11p11, com alta significância, e regiões dos cromossomos 2, 4, 16 e 20 com menor significância (MIDDLETON et al., 2004).

Os estudos de associação também são uma alternativa para descobrir se os genes são capazes de desenvolver doenças mentais.

Os genes candidatos naturais inicialmente utilizados nos estudos de associação foram os relacionados ao sistema neurotransmissor monoaminérgico, em virtude das teorias envolvendo essas vias na fisiopatologia dos transtornos afetivos. Entretanto não houve conclusão destes estudos, apenas resultados conflitantes dos inúmeros genes investigados (CRADDOCK et al., 2001).

Estudos atuais mostram que as associações têm se concentrado na investigação de genes codificantes de proteínas envolvidas com sistemas

intracelulares de transdução de sinais. Estes estudos se baseiam na crescente compreensão dos mecanismos de ação dos medicamentos utilizados no tratamento do TB e de sua repercussão na atividade metabólica e na regulação da expressão gênica. A identificação de genes associados às vias de sinalização em regiões cromossômicas em *linkage* com TB fornece interessantes candidatos para os estudos de associação. Exemplo disso é o GRK3 (receptor quinase3 ligado à proteína G), localizado no cromossomo 22q12 (MICHELON, VALLADA, 2005). Os autores ainda ressaltam que o Glicogênio sintase 3-beta (GSK3b) é uma enzima que tem como função controlar o desenvolvimento tecidual e da vida celular. O lítio liga-se diretamente a ela, inibindo-a, bloqueando processos apoptóticos. Recente estudo encontrou associação positiva entre o alelo T do polimorfismo -50T/C do gene do GSK3b e início precoce de TB.

Alelo G do polimorfismo A196G do BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) apresentou transmissão preferencial em pacientes bipolares, representando importante *locus* de risco para TB.

Metanálise dos estudos de associação da variante inserção/deleção de 44 pares de base do promotor do gene codificador do transportador da serotonina (5-HTTLPR) mostra uma discreta associação, porém significativa, do alelo curto com ocorrência de TB (*oddsratio* (OR) = 1,13, P = 0,001), condizente com o esperado para uma doença multifatorial (LASKY-SU et al., 2004).

Os fatores epigenéticos referem-se a modificações do DNA que regulam a atividade do genoma. Esses mecanismos permitem melhor avaliação dos padrões de herança que ocorrem no TB, como, por exemplo, a discordância de fenótipo entre gêmeos monozigóticos, a idade de risco para o surgimento da doença, as diferenças clínicas entre homens e mulheres e o desenvolvimento da doença. Um dos mecanismos usados nesse controle é o *imprinting*.

Imprinting consiste em um fenômeno em que alguns genes expressam de alguma forma específica dependendo do sexo do seu progenitor. É um processo biológico no qual um gene ou domínio genômico para indicar sua origem parental, marcado de forma bioquímica. O *imprinting* genômico pode ocorrer desde que ocorra uniões covalentes ou não covalentes. Enzimas

nucleares são responsáveis pela realização do processo de *imprinting* genômico.

McMahon et al. (1995) observaram através de seus estudos que pacientes bipolares possuem com maior frequência mães afetadas, e ancestrais maternos afetados do que da parte paterna, o que sugere significativamente um aumento do risco para prole de mães afetadas. Alguns aspectos de herança genética podem determinar esse padrão.

A herança mitocondrial, por sua vez, poderia explicar a transmissão materna do fenótipo. A disfunção mitocondrial em TB tem sido sugerida em diversos estudos. (KORNBERG et al., 2000).

A farmacogenômica consiste na aplicação de tecnologias como o sequenciamento de DNA, análise da expressão gênica e estatística em pesquisas e testes clínicos de drogas. Devido a muitas doenças poderem resultar da alteração de uma rede de genes em diferentes vias, a farmacogenômica pode identificar quais genes estariam envolvidos na determinação da resposta a determinada droga. Desse modo, a caracterização genética de populações de pacientes deverá ser parte integral do processo de descoberta e desenvolvimento de drogas. Provavelmente, a seleção de drogas terapêuticas deverá ser substituída por seleção de pacientes nos quais uma determinada droga seria eficaz (TURECKI et. al., 2001).

A compreensão do padrão de expressão gênica no TB, decorrente da exposição ao lítio ou aos anticonvulsivantes permite distinguir subgrupos de genes modulados pela ação do lítio que podem marcar uma resposta positiva, ou ainda, definir subtipos genéticos do TB responsivos ou não aos estabilizadores do humor. Essa distinção farmacológica poderia implicar uma distinção fisiopatológica. Entretanto, estudos envolvendo portadores de TB excelentes respondedores ao lítio não contribuíram para distinguir geneticamente este subgrupo de pacientes (TURECKI et al., 2001).

3 TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR

O tratamento para o TB é realizado através de medicamentos e terapia psicológica. O principal método utilizado para que o tratamento seja eficaz, é evitar as recaídas, mantendo o quadro saudável através de medicamentos

chamados de estabilizadores do humor, e em muitos casos se faz necessário o uso de antidepressivos e antipsicóticos.

O acompanhamento psicológico entra como tratamento secundário, e requer inclusão da família, além do cuidado rigoroso dependendo não somente do apoio familiar, mas também de recursos como: farmacoterapia, grupos de apoio, terapia cognitiva-comportamental (TCC), terapia focada na família (TFF), psicoeducação, eletroconvulsoterapia (ECT) (SANTIN; CERESÉR; ROSA, 2005; SUPPES; DENNEY, 2009; MIRANDA-SCIPPA; QUARANTINI, 2010).

Desta maneira o melhor profissional para diagnosticar esta doença é o psiquiatra, baseado nos sinais e sintomas descritos acima, e também no histórico familiar, pois necessita ser levado em consideração a herdabilidade. Devido ao fato de não existir exames para diagnosticar esta doença, assim como existem para outras patologias, é necessário cuidado e atenção deste profissional ao realizar o diagnóstico de TB.

Cabe ressaltar a importância da família no tratamento do TB, e a detecção das pessoas que são de risco, levando em consideração a história familiar e os aspectos genéticos, sendo também de extrema importância tentar diminuir o stress da família durante o tratamento afim de que possam lidar da melhor forma possível com a doença (MACHADO-VIEIRA; SANTIN; SOARES, 2004).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários genes e regiões cromossômicas foram relacionadas com o desenvolvimento do transtorno bipolar, comprovando o importante componente genético demonstrado em estudos genético-epidemiológicos desta patologia. Algumas regiões cromossômicas apresentam-se mais ligadas ao TB, mas há concordância entre os autores da necessidade de mais estudos sobre as causas do desencadeamento desta patologia de origem complexa. Novos genes candidatos têm surgido com o entendimento dos mecanismos de identificação das células, reforçados pelos recentes estudos de expressão gênica. Frente às dificuldades, novas formas de investigação vêm sendo utilizadas e têm trazido contribuições para o estudo da genética relacionada ao

TB. Há ainda o grande desafio de relacionar as causas genéticas aos fatores ambientais, responsáveis em conjunto por desencadear um quadro de TB e outros transtornos mentais, porém reunimos informações através desta revisão bibliográfica, sendo válido como conhecimento fundamental de que os fatores genéticos contribuem para o desenvolvimento da doença. Apesar de ainda existirem incertezas sobre as causas genéticas do TB, atualmente nenhum especialista da área duvida da existência de mecanismos hereditários relacionados com o TB.

5 REFERÊNCIAS

CARDNO, A.G.; MARSHALL, E.J. et al. – **Heritability Estimates for Psychotic Disorders. Arch Gen Psychiatry** 56: 162-168, 1999.

CRADDOCK, N.; DAVE, S.; GREENING, J. - **Association Studies of Bipolar Disorder. Bipolar Disord** 3(6): 284-298, 2001.

GHAEMI, S.N.; SAGGESE, J.; GOODWIN, F.K. Diagnóstico da depressão bipolar. In: GHAEMI, S.N. **Depressão bipolar: um guia abrangente**. Porto Alegre: Artmed, 2007, p. 3-36.

GOODWIN, F.K.; Jamison, K.R. - **Manic-Depressive Illness**. Oxford University Press, New York, 1990.

KENDELL, R. E.; ZEALLEY, A.K. - **Companion to Psychiatric Studies**, 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, 1988.

KORNBERG, J.R.; BROWN, J.L.; SADOVNICK, A.D. et al. - Evaluating the Parent-of-origin Effect in Bipolar Affective Disorder. Is a More Penetrant Subtype Transmitted Paternally? **J Affect Disord** 59(3): 183-192, 2000.

LASKY-SU, J.A.; FARAONE, S.V.; GLATT, S.J. et al. - Meta-analysis of the Association between two Polymorphisms in the Serotonin Transporter Gene and Affective Disorders. **Am J Med Genet** 2; 2004 [Epub ahead of print].

MACHADO-VIEIRA, R.; SANTIN, A.; SOARES, J.C. O papel da equipe multiprofissional no manejo do paciente bipolar. **Rev. Bras. Psiquiatr.** V. 26, s. III, p. 51-53, 2004.

MACINTYRE, D.J.; BLACKWOOD, D.H.; PORTEOUS, D.J. et al. - Chromosomal Abnormalities and Mental Illness. **Mol Psychiatry** 8(3): 275-287, 2003.

MATHEWS, C.A.; REUS, V.I. - Genetic Linkage in Bipolar Disorder. **CNS Spectr** 8(12): 891-904, 2003.

MEIRA-LIMA, I.V.; SOUGEY, E.B., FILHO, H.P.V. – Genética dos Transtornos Afetivos. **Revista Psiquiátrica Clínica** 31 (1) , 34 – 39, 2004.

MEIRA-LIMA, I.V.; VALLADA, H. – Estudos Genéticos no Transtorno Afetivo Bipolar. **Revista Psiquiátrica Clínica** 25 (94):166-75, 1998.

MICHELON, L.; VALLADA, H. Fatores Genéticos e Ambientais na Manifestação do Transtorno Bipolar. **Revista Psiquiátrica Clínica** 32, supl/21, 27, 2005.

MIDDLETON, F.A.; PATO, M.T.; GENTILE, K.L. et al. - Genomewide Linkage Analysis of Bipolar Disorder by Use of a IGHdensity Single-Nucleotide-Polymorphism (SNP) Genotyping Assay: a Comparison with Microsatellite Marker Assays and Finding of Significant Linkage to Chromosome 6q22. **Am J Hum Genet** 74(5): 886-897, 2004.

SEGURADO, R.; DETERA-WADLEIGH, S.D.; LEVINSON, D.F. et al. - Genome Scan Meta-analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, part III: Bipolar Disorder. **Am J Hum Genet** 73(1): 49-62, 2003.

SUPPES, T.; DENNEHY, E.B. **Transtorno Bipolar**. Marina Fodra (Trans.). Porto Alegre: Artmed, 2009.

TRAMONTINA, J.F., et al. Genética e Transtorno Bipolar. In: KAPCZINSKI, F. QUEVEDO, J. (Orgs). **Transtorno Bipolar: teoria e clinica**. Porto Alegre: Artmed, 2009, p. 61-73.

TSUCHIYA, K.J.; BYRNE, M.; MORTENSEN, P.B. – Risk Factors in Relation to an Emergence of Bipolar Disorder: **A Systematic Review. Bipolar Disord** 5: 231-242, 2003.

TURECKI, G.; GROF, P.; GROF, E. et al. - Mapping Susceptibility Genes for Bipolar Disorder: a Pharmacogenetic Approach Based on Excellent Response to Lithium. **Mol Psychiatry** 6(5): 570-578, 2001.